

Original document

## Friedel-Crafts-Acylierung im statischen Mikromischer

Publication number: JP2003506339T

Publication date: 2003-02-18

Inventor:

Applicant:

Classification:





- international: **B01J14/00; B01J19/00; C07B41/06; C07C45/46; B01J14/00; B01J19/00; C07B41/00; C07C45/00; (IPC1-7): C07B61/00; C07B41/06; C07C45/46; C07C49/84; C07D307/80**

- european:

Application number: JP20010514269T 20000705

Priority number(s): DE19991035691 19990729; WO2000EP06318 20000705

Also published as:

 WO0109064 (A)  
 EP1200374 (A1)  
 EP1200374 (A0)  
 DE19935691 (A)

[View INPADOC patent family](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2003506339T

Abstract of corresponding document: **DE19935691**

The invention relates to a method for the Friedel-Crafts acylation of organic compounds. The method is characterised in that a) a solution is produced which contains an acylation reagent and a strong acid; b) this solution is mixed in an intensive manner with an organic compound, preferably an aromatic or heteroaromatic compound in liquid or solution form c) in a temperable microreactor, whose outlet channel is optionally connected to a temperable capillary which measures several metres, during a sufficient dwell time. The product formed during the reaction is isolated from the collected reaction mixture.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Description of corresponding document: **DE19935691**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Friedel-Crafts Acylierung von organischen Verbindungen, vorzugsweise Aromaten und Heteroaromaten, mit aus der Literatur bekannten Acylierungsreagenzien.

Die Friedel-Crafts Acylierung ist eine der wichtigsten Reaktionen zur Herstellung von verschiedensten Ketonen durch C-C- Verknüpfungsreaktionen, insbesondere zur Synthese von aromatischen Ketonen (Izumi, J. and Mukaiyama, T.: Chemistry Letters 1966, 739). Solche aromatischen Ketone sind Bestand von verschiedensten chemischen Stoffgruppen und sind ein herausragendes Merkmal wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe.

BEST AVAILABLE COPY

## EMI1.1

Zur Durchführung der Reaktion werden üblicherweise Säurechloride in Gegenwart verschiedenster Lew Säuren umgesetzt. In den meisten Fällen wird Aluminiumchlorid zu diesem Zweck eingesetzt.

Üblicherweise werden entsprechende Friedel-Crafts Acylierungen in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. Hierzu werden vornehmlich halogenierte Kohlenwasserstoffe, halogenierte Aromaten, Nitromethan und auch Schwefelkohlenstoff eingesetzt. Die Übertragung solcher Reaktionen in den technischen Massstab stellt dieses immer ein erhebliches Problem dar, da die Lösungsmittel in unterschiedlicher Weise umweltbelastend sind. Bei Schwefelkohlenstoff besteht wegen seines niedrigen Dampfdrucks und Flammpunkts zusätzlich die Gefahr, dass sich ein explosives Luft/Schwefelkohlenstoff Gemisch bildet. Auch fallen bei der Produktisolierung relativ grosse Mengen Abwässer mit hohem Salzgehalt an, die aufgearbeitet werden müssen. Ein weiterer problematischer Aspekt für die Durchführung von Friedel-Crafts Acylierungen im Industriemassstab besteht in der starken Exothermie dieser Reaktionen.

Aus der Literatur sind auch Friedel-Crafts Reaktionen bzw. Acylierungen bekannt, die nicht in Gegenwart eines festen anorganischen Katalysators durchführbar sind. In all diesen Reaktionen werden entweder eutektische Salzschnmelzen, die teilweise bei Raumtemperatur flüssig sind, wie beispielsweise ionische Flüssigkeiten, eingesetzt, aber auch symmetrische Carbonsäureanhydride (Unger, F.: Ann. 504, 267, (1933)) oder gemischte Carbonsäureanhydride zusammen mit einem Katalysator eingesetzt.

Durch Unger (Unger, F.: Ann. 504, 267, (1933)) sind Experimente beschrieben, in denen Ketone hergestellt wurden durch Verwendung von Mischungen bestehend aus Carbonsäuren und Carbonsäureanhydriden.

Mit dem Bekanntwerden stärkerer Carbonsäuren als Chloressigsäure, insbesondere von Trifluoressigsäure wurden diese in Form ihrer Anhydride zur Herstellung von gemischten Carbonsäureanhydriden verwendet (Bourne, E. J., Stacey, M., Tatlow, J. C., and Tedder, J. M.: J. Chem. Soc. 1949, 2976; Bourne, E. J., Stacey, M., Tatlow, J. C., and Tedder, J. M.: J. Chem. Soc. 1951, 718; Bourne, E. J., Stacey, M., Tatlow J. C., and Worrall, R.: J. Chem. Soc. 1954, 2006).

Durchführbar sind auch Reaktionen von Säurechloriden und -anhydriden in Gegenwart von Katalysator und zwar werden von Effenberger et. al. entsprechende Reaktionen beschrieben, zu deren Durchführung Trifluormethansulfonsäure als Katalysator eingesetzt wird. (Effenberger, F. and Epple, G.: Ang. Chem. 295, (1972)). In den beschriebenen Beispielen führte 1 Mol-% der Supersäure Trifluormethansulfonsäure selbst dann zu zufriedenstellenden Ketonausbeuten, wenn recht unreaktive aromatische Substrate wie Benzol verwendet wurden.

Durch die Kombination von Tris(trifluormethansulfonsäure)-Titan(IV)-chlorid (Izumi, J. and Mukaiyama T.: Chemistry Letters 1966, 739) mit Trifluormethansulfonsäure wurde ein Katalysatorsystem gefunden durch das die Acylierung einer grossen Zahl verschiedenster aromatischer Verbindungen beschleunigt werden kann.

In einer neueren Veröffentlichung über die industrielle Verwendung von Friedel-Crafts-Reaktionen in homogener Phase (Smyth, T. P. and Corby, B. W.: Organic Process Research & Development 1, 264, (1997)) wurde weiterhin eine Methode zur Acylierung in der Synthese von Tamoxifen beschrieben, welches ein häufig eingesetztes Antiöstrogen in der Behandlung von bestimmten Brustkrebsarten ist. In diesem Fall wurde ein gemischtes Anhydrid in situ hergestellt durch Lösen von 2-Phenylbuttersäure in Trifluoressigsäureanhydrid und Katalyse durch 85-%ige Phosphorsäure. In einer späteren Veröffentlichung

werden die während dieser Reaktion möglicherweise gebildeten Zwischenprodukte diskutiert (Smyth, T and Corby, B. W.: J. Org. Chem. 63, 8946, (1998)).

### EMI3.1

Es gibt verschiedene Methoden zur Synthese von Tamoxifen. Eine davon erfolgt durch die Friedel-Crafts-Acylierung von Anisol mit 2-Phenylbuttersäure und die anschließende Umsetzung des erhaltenen Kets in das erwünschte Produkt in weiteren Reaktionsstufen.

### EMI3.2

Es gibt auch eine grosse Zahl von Veröffentlichungen, die sich mit Fragen des Reaktionsmechanismus von Friedel-Crafts-Reaktionen (Olah, G. A.: Friedel-Crafts and Related Reactions, Wiley-Interscience, New York, 1964) beschäftigen, von denen die meisten heute beantwortet sind (Effenberger, F., Eberhard, J. K and Maier, A. H.: J. Amer. Chem. Soc. 118, 12572, (1996)).

Nachteilig ist bei allen angesprochenen Methoden, die nicht in Gegenwart von festen anorganischen Katalysatoren durchgeführt werden, dass mit stark ätzenden Säuren bzw. Säureanhydriden gearbeitet werden muss.

Berücksichtigt man all diese Informationen, ist es nicht überraschend, dass weiterhin ein Bedarf besteht einerseits an effizienteren Katalysatoren, bzw. entsprechenden verbesserten katalysierten Friedel-Crafts-Reaktionen, andererseits aber auch an in einfacher Weise durchführbaren und preiswerten Verfahren zur Herstellung von acylierten aromatischen Verbindungen, die zu hohen Ausbeuten führen, ein möglichst geringes Umweltgefährdendes Potential und eine gute Temperaturkontrolle aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein einfach und preiswert durchführbares Verfahren zur Acylierung von aromatischen organischen Verbindungen zur Verfügung zu stellen, von dem möglichst keine Umweltgefährdung ausgeht und durch das die Entstehung von grossen Mengen salzhaltiger Abwässer vermieden werden kann. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es auch, ein einfach und preiswertes Verfahren zur Herstellung von Tamoxifen zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Friedel-Crafts-Acylierung von organischen Verbindungen, zu dessen Durchführung

- a) eine Lösung hergestellt wird, welche ein Acylierungsreagenz und eine starke Säure enthält, und dies mit
- b) einer organischen Verbindung, vorzugsweise einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung
- c) in einem temperierbaren Mikroreaktor, dessen Auslasskanal gegebenenfalls mit einer mehrere Meter langen temperierbaren Kapillare verbunden ist, während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt wird, und das während der Reaktion gebildete Produkt aus dem gesammelten Reaktionsgemisch isoliert wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Verfahren, zu dessen Durchführung als Mikroreaktor ein temperierbarer miniaturisierter Durchflussreaktor eingesetzt wird.

Erfindungsgemäss kann dieses Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden.

Vorzugsweise wird der Reaktionsverlauf chromatographisch verfolgt. Dies kann durch Gaschromatographie aber auch durch HPLC erfolgen. Andere Analysemethoden sind aber ebenfalls möglich.

Zur Durchführung des Verfahrens ist insbesondere ein Durchflussreaktor einsetzbar, dessen Kanäle eine Durchmesser von 25  $\mu$ m bis 1 mm aufweisen.

Erfindungsgemäss wird die Durchflussrate im Mikroreaktor so eingestellt, dass sich eine Verweilzeit ergibt, die mindestens der maximalen Reaktionsdauer entspricht. Vorzugsweise wird die Durchflussrate im Mikroreaktor so eingestellt, dass eine Verweilzeit von 1,5 Stunden erzielt wird.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren in dem die Durchflussrate im Mikroreaktor im Bereich von 3  $\mu$ l/min bis 10 ml/min eingestellt wird.

Erfindungsgemäss kann die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von -78 bis 150 DEG C erfolgen

Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 60 DEG C durchgeführt.

Im Verfahren kann als katalytisch wirkende Säure eine Säure ausgewählt aus der Gruppe Chloressigsäure, Trifluoressigsäureanhydrid, Trifluormethansulfonsäureanhydrid und dihalogenierte Phosphorsäure, Schwefelsäure, eine Sulfonsäure wie Alkylsulfonsäure, z. B. Methansulfonsäure, oder Arylsulfonsäure, Eisen-(III)-halogenide, Zinntetrachlorid, Aluminiumhalogenide, Alkylaluminiumhalogenide, Bortrihalogenide,  $\text{BeCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{VCl}_4$ ,  $\text{SbCl}_5$ , Metallalkyle, Metallalkoxide, Komplexverbindungen, wie  $\text{Me}_2\text{TiCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  und weitere Lewisäuren eingesetzt werden.

Als Acylierungsreagenz kann im erfindungsgemässen Verfahren ein Säurehalogenid, ausgewählt aus der Gruppe der aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren, deren gemischte Anhydride mit Halogen-carbonsäuren und Sulfonsäuren und symmetrischen Anhydride, Ketene, Ester, Lactone und Amide eingesetzt werden (V. I. Minkiu, C. N. Davoteenko, Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.) (1960), 29, 599).

Eine Lösung der erfindungsgemässen Aufgabe besteht aber auch darin, dass als Acylierungsreagenz ein Säureanhydrid aus der Gruppe der gemischten Anhydride und Phenylbuttersäureanhydrid eingesetzt wird

Durchgeführt werden kann das Verfahren, indem als organische Verbindung eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der Olefine, Aromaten, wie beispielsweise Anisol, der Heteroaromaten, und der Metallocene eingesetzt wird.

In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung sind als Lösungsmittel Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Ether, Säureamide, Nitrile, Schwefelkohlenstoff, Nitroaliphaten, und Nitroaromaten einsetzbar.

Zur Durchführung des Verfahrens wird die starke Säure bezogen das Acylierungsmittel im molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2, zugegeben. Gute Produktausbeuten werden erzielt, wenn das molare Verhältnis der organischen Verbindung zum Acylierungsmittel 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,3 beträgt.

Aufgrund der oben angeführten Nachteile von Fiedel-Crafts-Reaktionen bei der Durchführung im technischen Massstab und der durch die Literatur bekannten Möglichkeit, solche Reaktionen nicht in

Gegenwart fester Katalysatoren sondern solcher in gelöster Form durchzuführen, wodurch die Entstehung von grossen Abwassermengen vermieden und die Rückführung der eingesetzten Säurehalogenide und Säuren durchgeführt werden kann, wurden Versuche mit dem Ziel durchgeführt, in einer homogenen flüssigen Phase arbeiten zu können.

Da dieser Vorteil mit dem Nachteil erkauft wird, dass in Gegenwart von sehr starken Säuren gearbeitet werden muss, die nicht nur in geringen Mengen eingesetzt werden müssen, war es das Ziel, das hiervon ausgehende Risiko so klein wie möglich zu halten.

Aus verschiedenen Veröffentlichungen und Patentanmeldungen der letzten Jahre sind miniaturisierte Durchflussreaktoren für organische Reaktionen bekannt. Ein besonderer Vorteil dieser Reaktoren besteht darin, dass sich zu jedem Zeitpunkt nur geringe Mengen Reaktionsgemisch im Reaktor befinden. Daher bietet sich dieser Reaktortyp an für Reaktionen, die unter Verwendung besonders aggressiver oder umweltgefährdender Chemikalien durchgeführt werden müssen.

In zahlreichen Versuchen wurde versucht, die oben genannte Reaktion in einem miniaturisierten Durchflussreaktor durchzuführen. Für die Experimente wurden entsprechende Reaktoren eingesetzt, welche mit Hilfe von Technologien herstellbar sind, die in der Herstellung von Silikon-Chips angewendet werden (Schwesinger, N., Marufke, O., Stubenrauch, M., Hohmann, M. and Wurziger, H. in MICRO SYSTEM Technologies 98, VDE-Verlag GmbH, Berlin and Offenbach 1998). Bevorzugt werden solche Reaktoren hergestellt, indem dünne Siliziumstrukturen miteinander verbunden werden. Es können aber auch vergleichbare Reaktoren eingesetzt werden, die aus anderen, gegenüber den Reaktionsmedien inerten Werkstoffen hergestellt sind. Gemeinsam ist diesen miniaturisierten Reaktoren, dass sie sehr dünne Kanäle aufweisen, welche an sich sehr leicht zum Verstopfen durch in der Reaktionslösung enthaltene oder gebildete Partikel neigen.

Zur Durchführung der beschriebenen Acylierungen sind Mikromischer geeignet, wie sie beispielsweise WO 96/30113 A1 beschrieben sind. Geeignet sind aber auch einfacher ausgestaltete statische Mikromischer, worin eine ausreichend intensive Durchmischung der eingesetzten Flüssigkeiten in einfachen zopfartig sich kreuzenden Kanälen erfolgt und eine ausreichende Verweilzeit des Reaktionsgemischs für die Reaktion im Reaktor gewährleistet ist.

Anders als in üblicherweise verwendeten technischen Anlagen zur Durchführung von chemischen Reaktionen lässt sich nach dem erfindungsgemässen Verfahren in den verwendeten Mikromischersystemen einerseits die Temperatur des Reaktionsgemischs in jedem Volumenelement konstant halten. Ausserdem befinden sich zu jedem Zeitpunkt in der Vorrichtung nur sehr geringe Eduktmengen. Dieses bedeutet, dass im vorliegenden Mikromischersystem ohne weiteres Reaktionen durchgeführt werden können, welche bisher nur unter besonderen und teuren Sicherheitsvorkehrungen erfolgen konnten.

Eine der Grundvoraussetzungen für die Durchführbarkeit der Acylierungen in solchen miniaturisierten Durchflussreaktoren besteht daher darin, dass sie in homogener flüssiger Phase erfolgen kann und Ausfällungen oder die Bildung von Partikeln während der Reaktion vermieden werden können.

Um dieses gewährleisten zu können, wurden in verschiedenen Versuchen die Bedingungen untersucht, unter denen Friedel-Crafts Acylierungen in garantiert homogener flüssiger Phase erfolgen können.

Da ein Schritt zur Synthese von Tamoxifen in der Acylierung von Anisol besteht, wird im folgenden die Reaktion sowie eine Acylierung von Benzofuran, einem wichtigen Grundbaustein für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe, modellhaft und stellvertretend für andere Friedel-Crafts Acylierungen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen betrachtet.

Aus Gründen der Verfügbarkeit der Edukte (racemische 2- Phenylbuttersäure ist kommerziell erhältlich) werden für die Durchführung der Modellversuche die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt, die auch zur Synthese enantiomerenreinen 1-(4-Methoxyphenyl)2- phenyl-1-butanons eingehalten werden (McCague, R., and Leclercq, G.: J. Med. Chem. 30, 1761, (1987)).

Um die Ausbeuten der in homogener Phase durchgeführten Friedel- Crafts Acylierungen zu verbessern, wurden auch andere Säuren als Trifluoressigsäure als Katalysatoren verwendet; und zwar wurden Säuren wie Trifluormethansulfonsäure und dihalogenierte Phosphorsäuren und 85%ige Phosphorsäure getestet, deren grössere Affinität gegenüber den abzuspaltenden Gruppen aus der Literatur bekannt ist (Effenberger, F. and Epple, G.: Ang. Chem. 84, 294, (1972); Effenberger, F., König, G. and Klenk, H.: Chem. Ber. 114, 926, (1981)).

Für die durchgeführten Versuche hat sich als von Bedeutung herausgestellt, dass gemischte aromatische Säuren zur Disproportionierung neigen. Es ist seit langem bekannt, dass unter bestimmten Bedingungen gemischte Anhydride in symmetrische disproportionieren können (Hurd, C. D., Dull, M. F.: J. Amer. Chem. Soc. 54, 3427, (1932)). Diese Reaktion konnte in einer Reihe von Versuchen beobachtet werden, auf die hier ebenfalls eingegangen werden soll. Beim Vermischen von Phenylbuttersäure mit Trifluoressigsäureanhydrid wurde das gemischte Anhydrid gebildet. Anscheinend wurde dieses unsymmetrische Anhydrid in symmetrisches Phenylbuttersäureanhydrid und Trifluoressigsäure disproportioniert. Die durchgeführten Versuche haben gezeigt, dass die verschiedenen Anhydride sich in Reaktionsgemisch im Gleichgewicht befinden und dass hierdurch die erzielten Ausbeuten in erheblichem Ausmass beeinflusst werden. Folglich muss bei Reaktionen, die in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt werden, die als Acylierungsreagenz eingesetzte organische Säure im Überschuss eingesetzt werden.

Durch die Versuche wurde gefunden, dass nennenswerte bis zufriedenstellende Produktausbeuten erst dann erzielt werden, wenn ein molares Verhältnis der starken Säure bezogen auf das Acylierungsmittel von 1 : 1 eingestellt wird. Durch Einsatz der stärkeren Säuren werden bei diesem Verhältnis bereits zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Allgemein wurde gefunden, dass sich das erfindungsgemässe Verfahren mit zufriedenstellenden bis sehr guten Ausbeuten durchführen lässt wenn das molare Verhältnis auf 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2 eingestellt wird. Die jeweils gefundenen Ergebnisse werden durch sehr stark von den eingestellten Verfahrensparametern Temperatur und Durchflussrate bestimmt. Als günstig hat es sich erwiesen, wenn das zur Durchführung des Verfahrens eingestellte molare Verhältnis der organischen Verbindung zum Acylierungsmittel 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,3, beträgt.

Durch die Versuche wurde gefunden, dass die erfindungsgemässen Acylierungen mit den folgenden in der Literatur (Unger, F.: Ann. 504, 267, (1933); Olah, G. A.: Friedel-Crafts and Related Reactions, Wiley-Interscience, New York, 1964) beschriebenen Reagenzien

- Säurehalogenide
- Säureanhydride
- Carbonsäuren im Gemisch mit Trifluoressigsäureanhydrid und
- Carbonsäuren im Gemisch mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid.

Durchgeführt werden können unter der Voraussetzung, dass:

- a) während der Passage durch die Mikrosysteme alle Substanzen in der gelösten flüssigen Phase bleiben

und nicht ausfallen,

- b) die Umsetzung im statischen Mischer mit guten bis sehr guten Ausbeuten verläuft und
- c) die Selektivität durch Variation verschiedener Parameter, wie beispielsweise Konzentration, Temperatur oder Verweilzeit, beeinflusst werden kann.

Im erfindungsgemässen Verfahren können, wie vorher bereits aufgezählt, als Acylierungsreagenzien Säurechloride und Säureanhydride und Phenylbuttersäureanhydrid oder Carbonsäuren eingesetzt werden. Vorzugsweise werden bei Raumtemperatur flüssige Verbindungen als Acylierungsreagenzien eingesetzt. Es ist aber auch möglich, das Acylierungsreagenz vor dem Vermischen im temperierten Mikroreaktor zu erwärmen. Vorteilhafter ist es jedoch, es in einem solchen Fall in einem inerten Lösungsmittel zu lösen. dem erfindungsgemässen Verfahren können, wie oben bereits aufgeführt, organische Verbindungen, vorzugsweise aromatische Verbindungen, wie beispielsweise Anisol oder heteroaromatische Verbindungen acyliert werden. Wie für die Acylierungsmittel bereits gesagt, werden vorzugsweise solche organischen Verbindungen eingesetzt, die bei Raumtemperatur in flüssiger Form vorliegen. Es können aber auch solche eingesetzt werden, die vor dem Vermischen im temperierten Mikromischer durch Erwärmen verflüssigt werden müssen. Es ist aber auch möglich, sie ebenfalls vorab in einem inerten Lösungsmittel zu lösen.

Es wurde gefunden, dass Friedel-Crafts Acylierungen im statischen Mikromischer mit guten bis sehr guten Ausbeuten verlaufen, und dass die Selektivität der Reaktionen durch Variation verschiedener Parameter wie beispielsweise Konzentration, Temperatur, Katalysator oder Verweilzeit, beeinflusst werden kann.

Vorteilhaft bei der erfindungsgemässen Acylierung in Mikrofluidsystemen ist eine verbesserte Durchmischung des gesamten Reaktionsgemischs, ein verbesserter Massen- und Wärmetransport, eine bessere Kontrolle der Reaktionszeit und vor allem die erhöhte Sicherheit. Hierfür verantwortlich sind die im System befindlichen sehr geringen Reagenzmengen. Von besonderem Vorteil ist, dass sich diese Reaktion in einem miniaturisierten Durchflussreaktor kontinuierlich durchführen lässt.

In dem für die Versuche verwendeten Mikromischer wurde ursprünglich die Durchflussrate auf 5 ml/min eingestellt. Dieses entspricht in einem geeigneten Kapillarrohr oder ähnlichen System als Verweiler einer Verweilzeit von 1,5 Stunden. Diese Vorgaben wurden eingehalten für weitere Versuche, die bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt wurden. Da die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur zunimmt, wurde anhand der erzielten Ausbeuten gefunden, dass eine Erhöhung der Produktausbeute unter den gegebenen Bedingungen oberhalb einer Reaktionstemperatur nicht mehr möglich ist.

Durch Senkung der Durchflussrate auf 3,75 ml/min und damit verbundener Erhöhung der Verweilzeit auf 2,5 Stunden wurde gefunden, dass ein Maximum der Produktausbeute bereits bei einer Reaktionstemperatur von 40 DEG C erzielt werden konnte. Bei dieser Temperatur war nicht reagiertes Phenylbuttersäureanhydrid nicht mehr nachweisbar. Gleichzeitig war jedoch bei der gewählten Durchflussrate ein neues Nebenprodukt nachweisbar, das bei höheren Temperaturen nicht mehr gefunden wird.

Durch Variation sowohl der Durchflussrate als auch der Temperatur werden demnach sowohl die Produktausbeute als auch Bildung von Nebenprodukten in einer Friedel-Crafts Acylierung stark beeinflusst. Einem Fachmann ist es jedoch möglich, diese Parameter, abgestimmt auf die jeweilige Reaktion optimal einzustellen.

Alle Versuche, diese Reaktion in dem vorgegebenen Durchflussreaktor mit höheren Durchflussraten als der ursprünglich gewählten durchzuführen, waren mit verminderten Produktausbeuten verbunden, was darauf zurückzuführen ist, dass durch die verminderte Verweilzeit im Reaktor die Reaktion offensichtlich

noch nicht beendet war.

Zur Erhöhung der je Zeiteinheit erzielten Produktmenge ist es jedoch dem Fachmann auch möglich, durch Variation des verwendeten miniaturisierten Durchflussreaktors eine verlängerte Verweilzeit bei gleichzeitig unveränderten Reaktionsbedingungen zu erzielen, wodurch es ihm möglich ist, die Durchflussgeschwindigkeit zu steigern und gleichzeitig die erzielbare Produktmenge zu erhöhen. Es ist aber auch möglich, das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehrere hintereinander geschaltete miniaturisierte Durchflussreaktoren zu führen, so dass bei erhöhter Durchflussgeschwindigkeit die Reaktion beendet und somit die erzielte Produktmenge gesteigert werden kann.

Unter Variation des verwendeten miniaturisierten Durchflussreaktors ist auch zu verstehen, dass einerseits eine erhöhte Zahl der den Durchflussreaktor aufbauenden Einzelstrukturen miteinander verbunden werden können, wodurch die Länge der sich in dem Durchflussreaktor befindlichen dünnen Kanälchen gesteigert wird. Dem Fachmann ist es aber auch möglich, durch Veränderung der Lage der Kanälchen in den miteinander verbundenen Strukturen eine Verlängerung zu erzielen. Aus der Patentliteratur sind verschiedenste Lösungen dieses Problems bekannt.

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens sind insbesondere solche miniaturisierten Durchflussreaktoren geeignet, deren Kanälchen einen Durchmesser von wenigstens 25  $\mu\text{m}$  aufweisen. Einsetzbar sind selbst noch Mikroreaktoren deren Kanälchen Durchmesser von 1 mm aufweisen, da auch hier noch die oben beschriebenen Vorteile nachweisbar sind.

Wird die Fiedel-Crafts Reaktion in einem Durchflussreaktor mit einem grösseren Durchmesser der durchströmten Kanälchen durchgeführt, ist, wie oben bereits angedeutet, die Durchflussrate so anzupassen, dass die Verweilzeit des Reaktionsgemischs im Reaktor so lang ist, dass die gewünschte Reaktion beendet werden kann, und eine optimale Produktausbeute erzielt werden kann. Um die Reaktion zu beenden, ist aber auch möglich, den Auslasskanal des durchströmten statischen Mikromischers mit einer entsprechenden langen temperierbaren Kapillare mit geeignetem Durchmesser zu verbinden. Nach dem Durchströmen dieser Kapillare kann das gebildete Produkt aufgearbeitet werden.

Entscheidend für die Wahl des einzusetzenden miniaturisierten Durchflussreaktors ist, dass

- das Reaktionsgemisch in jedem Volumenelement gleichmässig intensiv vermischt wird,
- die Kanälchen so weit sind, dass ein ungehindertes Durchströmen möglich ist ohne dass sich ein unerwünschter Druck aufbaut oder dass sie durch Inhomogenitäten verstopfen,
- die Länge und der Durchmesser der durchströmten Kanälchen eine ausreichende Verweilzeit zum Beenden der Reaktion gewährleisten,
- eine gleichmässige Temperierung in jedem Volumenelement des Reaktors gewährleistet ist,
- dichte und sichere Anschlussmöglichkeiten für Zu- und Ableitungen von Flüssigkeiten, gegebenenfalls auch für weiteres Equipment zur Reaktionskontrolle oder für Analysezwecke gegeben sind,
- eine dichte Verbindung der den Mikroreaktor bildenden Einzelteile bzw. Strukturen sowohl innen als auch aussen gegeben ist, so dass die Flüssigkeit-führenden Kanäle voneinander getrennt sind und keine Flüssigkeit nach aussen austreten kann,
- eine leichte Handhabbarkeit bei Störungen gewährleistet ist.

Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung der vorliegenden Erfindung werden im folgenden Modellbeispiele gegeben, die im Rahmen des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung liegen, nicht jedoch geeignet sind, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegend sind, wie oben schon gesagt, auch solche Acylierungen von organischen Verbindungen.

zu verstehen, die mit dem Fachmann ebenfalls bekannten statischen miniaturisierten Durchflussreaktore durchgeführt werden, wobei jedoch die verwendeten Durchflussreaktoren zur Herstellung von grösserer Produktmengen in der gleichen Zeiteinheit grössere Durchflussmengen erlauben können und weiterhin in jedem Volumenelement des Reaktors sowohl eine gleichmässige Temperierung als auch homogene Vermischung gewährleisten.

## Beispiele

### A

2-Phenylbuttersäure (2.97 g) wurden mit Trifluoressigsäureanhydrid (4.3 g) vermischt. Eine 2 ml-Einwegspritze wurde mit diesem Gemisch gefüllt. Eine weitere 2 ml-Einwegspritze wurde mit reinem Anisol gefüllt. Beide Einwegspritzen wurden an einer "Harvard Apparatus pump 22"- Pumpe angeschlossen und mit einem miniaturisierten statischen Silikondurchflussmischer verbunden, an dessen Auslasskanal wiederum eine 10 m lange Kapillare aus rostfreiem Stahl angeschlossen war (Schwesinger N., Marufke, O., Stubenrauch, M. Hohmann, M; Wurziger, H. in MICRO SYSTEM Technologies 98, VDE-Verlag GmbH, Berlin und Offenbach 1998). Zu Beginn der Versuche wurde dieser Aufbau geeicht Bezug auf Verweilzeit in Abhängigkeit von der Durchflussrate (Fig. 1).

Der Reaktionsverlauf wurde verfolgt mit einem Merck Hitachi HPLC- Chromatographiegerät (L 6200 pump, variable wavelength UV-detector and D 2500 chromato integrator). Die verwendete Säule war ein Merck Lichrocart RP Select B 250/4. Als Lösungsmittel wurde ein Gemisch aus 70% Acetonitril und 30% Wasser, worin 1% Trifluoressigsäure enthalten war, mit Durchflussrate von 0,6 ml/min verwendet. Der Detektor war auf eine Wellenlänge von 215 nm eingestellt (siehe Fig. 1).

Die Versuchsergebnisse, dargestellt in Fig. 2 wurden bei einer Durchflussrate von 5  $\mu$ l/min ermittelt. Letzteres entspricht einer Verweilzeit von 1,5 Stunden. Die Reaktionstemperatur wurde in 10 DEG - Schritten von 20 DEG C auf 90 DEG C erhöht.

### B

Buttersäure (1.59 g) wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid vermischt. Eine 2 ml-Einwegspritze wurde mit diesem Gemisch gefüllt. Eine weitere 2 ml-Einwegspritze wurde mit reinem BenzoäbÜfuranon gefüllt. Beide Einwegspritzen wurden an einer "Harvard Apparatus pump 22"- Pumpe angeschlossen und mit einem miniaturisierten statischen Silikondurchflussmischer verbunden, an dessen Auslasskanal wiederum eine 2,7 m lange Kapillare aus rostfreiem Stahl angeschlossen war (Schwesinger, N., Marufke, O., Stubenrauch, M. Hohmann, M; Wurziger, H. in MICRO SYSTEM Technologies 98, VDE-Verlag GmbH, Berlin und Offenbach 1998). Die Reaktionstemperatur wurde auf 50 DEG C und die Durchflussrate auf 5  $\mu$ l/min eingestellt. Der Reaktionsverlauf wurde wie in A beschrieben verfolgt und ausgewertet. Es wurde das 2-Butyrylbenzofuranon in > 60%iger Ausbeute erhalten.

### C

In gleicher Weise erfolgt die Umsetzung von Anisol mit 2- Phenylbuttersäurechlorid in N-Butyl-N-Methylimidazoliumtetrachloroaluminat (ionische Flüssigkeit) nach folgender allgemeiner Reaktionsgleichung:

EMI15.1

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Claims of corresponding document: **DE19935691**

1. Verfahren zur Friedel-Crafts Acylierung von organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, da

- a) eine Lösung hergestellt wird, welche ein Acylierungsreagenz und eine starken Säure enthält, und dies mit
- b) einer organischen Verbindung, vorzugsweise einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung
- c) in einem temperierbaren Mikroreaktor, dessen Auslasskanal gegebenenfalls mit einer mehrere Meter langen temperierbaren Kapillare verbunden ist, während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt wird, und das während der Reaktion gebildete Produkt aus dem gesammelten Reaktionsgemisch isoliert wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem verwendeten Mikroreaktor um einen temperierbaren miniaturisierten Durchflussreaktor handelt.

3. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein kontinuierliches Verfahren handelt.

4. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt wird.

5. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein Durchflussreaktor verwendet wird, dessen Kanäle einen Durchmesser von 25  $\mu\text{m}$  bis 1 mm aufweisen.

6. Verfahren gemäss einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Durchflussrate im Mikroreaktor so eingestellt wird, dass sich eine Verweilzeit einstellt, die mindestens der maximalen Reaktionsdauer entspricht.

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Durchflussrate im Mikroreaktor so eingestellt wird, dass eine Verweilzeit von 1,5 Stunden erzielt wird.

8. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Durchflussrate von 3  $\mu\text{l}/\text{min}$  bis  $\text{ml}/\text{min}$  eingestellt wird.

9. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 90 DEG C erfolgt.

10. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 60 DEG C erfolgt.

11. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass als starke Säure eine Säure ausgewählt aus der Gruppe Trifluoressigsäureanhydrid, Triflourmethansulfonsäureanhydrid und dihalogenierte Phosphorsäure verwendet wird.
12. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Acylierungsreagenz ein Säurehalogenid, eingesetzt wird.
13. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Acylierungsreagenz ein Säureanhydrid eingesetzt wird.
14. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Acylierungsreagenz Phenylbuttersäureanhydrid eingesetzt wird.
15. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als organische Verbindung Anisol eingesetzt wird.
16. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die organische Verbindung vorab in einem Lösungsmittel, gegebenenfalls in einem ionischen Lösungsmittel gelöst wird.
17. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytisch wirkende Säure bezogen das Acylierungsmittel im molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1,2 zugegeben wird.
18. Verfahren gemäss der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis der organischen Verbindung zum Acylierungsmittel 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1, 1 : 1,3 beträgt

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**